

TUMORILE STROMALE GASTROINTESTINALE

Gheorghe Ghidirim, acad., dr. hab. în medicină, prof. univ., **Igor Mișin**, dr. hab. în medicină, conf. cerc., **Olga Costantinică**, medic primar chirurg, **Natalia Ciobanu**, medic rezident

Introducere. Tumorile stromale gastrointestinale, în literatura anglo-saxonă – GIST, constituie un grup relativ nou de neoplasme ale tractului digestiv, studiului cărora i se atribuie o importanță majoră, deoarece problemele legate de diagnosticul, evoluția și tratamentul lor rămân a fi actuale până în prezent.

Până la mijlocul anilor '70, în grupul de tumori mezenchimale ale tractului digestiv erau incluse leiomiomele, leiomiosarcoamele, schwanoamele, adică neoplasme care aveau o structură morfologică asemănătoare cu țesutul muscular sau nervos. Însă s-a observat prezența unor tumori ce întruneau caractere mixte la microscopia electronică, cu un risc de recurență și malignizare ridicat după tratamentul chirurgical considerat radical.

Pentru a le delimita, în 1983 a fost propus termenul de GIST – gastrointestinal stromal tumors, de către Mazur și Clark [1], care era incert și nu presupunea markeri tumorali specifici. Ulterior, studiile imunohistochimice au determinat antigenul membranar CD34 drept marker important al GIST [2, 3, 4, 5], deși existau numeroase tumori similare cu CD34-negativ. Grupul Hirota și al., în 1998, descrie proteina transmembranară KIT (CD117), codificată de protooncogenul c-kit, în care se produc mutații, fiind pozitivă imunohistochimic în toate GIST [6]. Același grup, în 2003, evidențiază altă genă mutantă – PDGFR α (platelet-derived growth factor receptor alpha gene), prezentă în jumătate din GIST c-kit negative [7]. Toate aceste caracteristici imunohistochimice au fost atribuite celulelor interstițiale Cajal (ICC) [8], considerate la etapa actuală substratul morfologic al GIST.

Având o localizare diversă, GIST prezintă un tablou clinic nespecific, deseori fiind descoperite accidental imagistic sau intraoperator. Introducerea în 2000 a tratamentului chimioterapic țintit al GIST cu imatinib mezilat (Gleevec, STI571), inhibitor tirozin-kinazic, a deschis o nouă eră în managementul tumorilor nerezectabile sau metastatice, schimbând astfel pronosticul acestei maladii. În peste 80% din cazuri se obține o stabilizare a procesului neoplasic.

GIST prezintă interes deosebit pentru mapamondul medical, fapt dovedit prin Conferințele de Consensus al Managementului GIST din 2001 și 2004, care au stabilit criterii de diagnostic clinic și paraclinic, tactici terapeutice unice în toată lumea [9, 10].

În acest articol ne-am propus o reactualizare a datelor literaturii referitor la epidemiologia, histopatologia, biologia moleculară, tabloul clinic și paraclinic, tratamentul contemporan al acestor tumori [10, 11].

Epidemiologie. GIST reprezintă circa 1-2% din totalul tumorilor sistemului digestiv și 80% din cele de origine mezenchimală [11, 12, 13]. Astfel, incidența anuală a acestor tumori este în mediu de 20-40 de cazuri per milion de locuitori, dintre care 3-4 sunt inoperabile. Se manifestă predominant în decada a 5-6-a de viață, cu o ușoară prevalență la bărbați. Este estimat că circa 20% din GIST se întâlnesc la persoane până la 40 de ani și, foarte rar, în primii 20 de ani de viață, dar cu o frecvență mai mare a focarelor metastatice [14].

În 10% din cazuri GIST se asociază cu alte tumori: carcinomul renal cu celule clare, carcinomul cervical, mamar, gastric și pulmonar. GIST sunt, de obicei, sporadice, cazuri familiale fiind raportate puține (la moment 8 în lume) [13, 14], în care membrii familiei sunt detectați cu mutații ale c-kit în special (7 cazuri) și un caz de mutație al PDGFR α .

S-a înregistrat un risc crescut al dezvoltării GIST (6-8%) în cazul pacienților cu neurofibromatoză tip I (maladia von Recklinghausen). De asemenea, se descriu GIST și în sindromul Carney, care este genetic determinat, se întâlnește la femeile tinere și include: multiple neoplasme stromale stomacale, para-ganglioame extra-adrenaliene, condroame pulmonare [10, 13, 14, 16].

GIST se pot dezvolta oriunde în tractul gastrointestinal (TGI), dar predomină în stomac (40-70%), intestinul subțire (20-50%), în special în jejun, cazuri sporadice în diverticulul Meckel (0,5-3,2%), 5-10% în colon, preponderent în rect și <5% se întâlnesc în esofag [14, 28]. Esofagul este

unica porțiune a TGI unde leiomiomele predomină comparativ cu GIST (75%:25%), iar în celelalte porțiuni, invers.

Extrem de rar GIST pot fi identificate în afara TGI, fiind cunoscute sub denumirea de tumori stromale extra-gastrointestinale – EGIST și anume la nivel de veziculă biliară, uter, sept rectovaginal, vagin, mezenter, oment sau spațiu retroperitoneal [13, 14, 15, 28].

Histogeneza și biologie moleculară. GIST se dezvoltă din celulele interstițiale Cajal (ICC). Ele au fost descrise primar în 1911 [8, 11], având aspect fuziform sau stelat, multiple procese celulare ramificate, nuclee de dimensiuni mari, ovale ce ocupă aproape întreaga suprafață celulară. Se intercalează printre terminațiile nervoase și celulele musculare netede și creează rețele cu distribuție în straturile submucos, intramuscular și intermuscular de-a lungul tractului digestiv. ICC exprimă proteina transmembranară – KIT (CD117), fiind considerate drept pacemakeri KIT-dependenți ai motilității digestive [8, 12].

Proteina KIT aparține subclasei III a receptorilor tirozin-kinazici cu o structură aproximativ identică receptorului factorului de creștere plachetară (PDGFRα-engl.), al factorului de stimulare al coloniilor de macrofagi (M-CSF-engl.), FLT3 și a cărei activitate este importantă atât pentru dezvoltarea celulelor Cajal, cât și a celor hematopoietice, mastocitelor, melanocitelor, celulelor germinative care o exprimă [6, 12, 15].

Proteina KIT este alcătuită din câteva părți: tirozin-kinazică, juxta-membranară, transmembranică și cea extracelulară, al cărei ligand este factorul celulelor stem (SCF-engl.). În condiții normale, prezența ligandului specific induce dimerizarea proteinei cu activare kinazică intracelulară și autofosforilare, ceea ce provoacă o serie de reacții în cascadă cu rol în reglarea ciclului celular, al proliferării, supraviețuirii celulare și motilității digestive în cazul celulelor Cajal [12, 13, 14].

În GIST, hemoblastoze și unele tumori germinative dimerizarea KIT este independentă de ligand, datorită mutațiilor prin câștig de funcție – „gain-of-function”, care survin în gena c-kit [12, 13, 15]. Mutațiile se produc în exonii 9, 11, 13, 17, dar cel mai frecvent în exonul 11. Acesta corespunde zonei juxta-membranare, care poate inhiba dimerizarea KIT în absența ligandului, funcție ce dispare odată cu apariția mutațiilor. În exonii 9, 13, 17 mutațiile se produc mult mai rar, în cazul exonului 9 fiind asociate cu GIST ale intestinului subțire, iar cele din exonul 17 fiind implicate și în dezvoltarea mastocitozelor/leucemiei mastocitare acute, leucemiei mieloid acute, melanomului, disgerminomei sau seminomei [15, 17].

GIST, în 3-5% din cazuri, sunt KIT negative, mutațiile producându-se în gena care codifică PDGFR și anume în exonii 12 și 18 [10, 13, 15, 23]. Pentru cazurile de GIST familial, mutațiile preponderent au fost identificate la nivelul genei c-kit în exonii 11, 13, 17 [13, 14].

La pacienții cu neurofibromatoză tip I (maladia von Recklinghausen) există predispoziție pentru dezvoltarea GIST, preponderent cu localizarea în intestinul subțire, dar cauza exactă a apariției tumorilor stromale nu se știe la doar 7% din bolnavi. Unii autori menționează că nu au identificat mutații ale c-kit și PDGFRα, iar alții doar mutații punctiforme [13, 17, 18, 19, 20].

Caracteristici clinice. GIST prezintă un tablou clinic polimorf, dependent de localizare, mărime, caracterul tumorii primare și existența/absența focarelor metastatice. Conform datelor recente, circa 70% din ele sunt simptomatice, 20% sunt asimptomatice și 10% se găsesc la autopsie [27, 28].

Tumorile de dimensiuni mici (≤ 2 cm) rămân asimptomatice și pot fi diagnosticate incidental la examenul endoscopic, radiografic sau laparotomie. Ca și alte sarcome, GIST tind să dislocheze structurile adiacente fără a le invada. De aceea, ele pot atinge dimensiuni considerabile înainte de a provoca semne clinice. Cel mai frecvent întâlnit simptom, comun tuturor GIST este hemoragia, cauzată de ulcerările mucoasei, care se manifestă prin hematemeză, melenă [14, 30]. Alt simptom clinic este senzația de masă abdominală.

Celelalte simptome nu diferă de cele ale tumorilor de altă origine cu aceeași localizare anatomică [10, 13, 14, 15, 28].

GIST esofagiene sunt, de regulă, mici, asimptomatice, iar cele de dimensiuni mai mari se traduc clinic prin disfagie, odinofagie, dureri retrosternale, hematemeză, pierdere ponderală sau pot fi depistate la o radiografie toracică de rutină, ca o umbră mediastinală anormală posterior sau

medial. GIST stomacale se pot manifesta prin grețuri, vome, anorexie, disconfort, dureri epigastrale sau mărirea în volum a abdomenului, fenomene de hemoragie digestivă superioară, pierdere ponderală. Neoplasmele din intestinul subțire se caracterizează printr-un disconfort sau durere abdominală, câteodată mimează o colică biliară, iar cele cu localizare în regiunea papilei Water pot cauza fenomene obstructive cu icter. Sunt raportate cazuri de localizare a tumorilor stromale în diverticulul Meckel, care pot simula o apendicită acută, de asemenea acestea fiind o importantă sursă de hemoragie [24, 25].

Proliferările tumorale în colon se dezvoltă preponderent în cec și rect. Acești pacienți se prezintă cu episoade de hemoragie, tulburări de tranzit, distensie abdominală. GIST rectale, în dependență de mărime, gradul de malignizare, se apreciază și la un examen rectal manual ca o masă de consistență dur-elastică, suprafață netedă/rugoasă, dură/nu, cu păstrare de tranzit/nu [13, 14, 28, 30]. Clinic, pacienții pot acuza și oligoanurie, dacă este concreștere în peretele vezicii urinare [28, 30]. GIST retroperitoneale se pot diagnostica la examinarea abdomenului ca o formațiune palpabilă și/sau în asocieră cu edeme ale membrelor inferioare [14, 28].

Toate tumorile stromale gastrointestinale, indiferent de localizare, se pot complica prin sindrom subocluziv, ocluziv, perforație cu hemoragie, care necesită intervenții chirurgicale de urgență [14, 15, 20, 29, 31].

Foarte rar tumora se manifestă ca un sindrom paraneoplazic sub forma unor episoade de hipoglicemie, datorate sintezei de somatomedine (IGF II - Insulinlike growth factor tip II) [14, 20, 31].

GIST metastazează frecvent pe cale hematogenă, mai rar limfogen, de regulă, în limita cavității abdominale. Focarele metastatice se localizează cu predilecție în ficat și peritoneu. Sunt descrise cazuri rare de metastazare în plămâni (specifice pentru GIST rectale) [15], pleură și măduva osoasă [15, 28]. Recent s-a raportat despre prezența metastazelor în plexurile coroidale și encefal la un pacient cu GIST mezenteric și multiple focare hepatice secundare [15, 32].

Spre deosebire de carcinome, GIST rar metastazează în ganglionii limfatici regionali, de aceea, intraoperator, limfodisecția locală nu este necesară [13, 14, 15].

Pentru cazurile de GIST familial sunt unele particularități clinice: de obicei se manifestă la vârstă tânără prin hiperpigmentație specifică în regiunea perianală, mână și față (în afară de buze și mucoasă), articulația cubitală și mastocitoză cutanată exprimată prin *urticaria pigmentosa*, disfagie cauzată de tulburări ale peristalticii și dezvoltarea multiplelor tumori stromale în stomac, intestin subțire [12, 13, 14, 15].

Diagnostic. Datorită varietății tabloului clinic, a localizării anatomice, nu există un algoritm specific pentru diagnosticarea tumorilor stromale, care se face în mod complex, începând de la examinările de rutină de tipul bilanțului sangvin, ultrasonografia simplă, cea endoscopică până la tomografie computerizată, rezonanța magnetică nucleară, PET – tomografie prin emisie de pozitroni, examinare histopatologică.

Cele mai multe din GIST se determină aleatoriu, la examinarea morfopatologică și, eventual imunohistochimică, a piesei rezectate intraoperator, din cauza lipsei de experiență a multor clinicieni în acest domeniu [28].

În diagnosticul preoperator un rol deosebit revine examenului endoscopic și radiosopic bariat.

Endoscopic, se poate aprecia o creștere submucosală ovoidă, protruzivă, cu mucoasa conținând mai frecvent ulceratii și zone de hemoragie. Nu se recomandă de a preleva biotat în prezența mucoasei intacte [14, 15, 28]. Porțiunile prelevate la biopsia endoscopică nu sunt întotdeauna reprezentative, deoarece adâncimea prelevării poate fi insuficientă sau negativă. Cu succes se utilizează biopsia endoscopică pe ac fin, ghidată ecografic (EUS-FNA – engl.), care nu determină caracterul benign sau malign al formațiunii [38], dar materialul prezentat este o sursă importantă pentru examenul imunohistochimic [9, 13, 14, 23]. Rezecția submucosal-mucosală endoscopică face posibil tratamentul radical al tumorilor mai mici de 2 cm și limitate la stratul submucos [14, 28, 36].

Radioscopia bariată ne poate demonstra fenomene de „plus țesut” – o îngroșare asimetrică a peretelui intestinal sau, mai frecvent, masă cu creștere exofită, margini relativ bine delimitate, specifice pentru tumorile din esofag, stomac, colon. De asemenea, se pot vizualiza focare de necroză cen-

trală, tipice pentru tumorile mari, datorate creșterii lor rapide cu ischemie ulterioară. Foarte valoroasă este ultrasonografia endoscopică (EUS - engl.), ce caracterizează tumora stromală ca o masă hipoecogenă, provenind din mai multe straturi ale peretelui gastrointestinal, de obicei, din tunica musculară proprie sau musculară a mucoasei. Unele trăsături ecografice de tipul dimensiunilor mai mari de 4 cm, cu margini extraluminale neregulate, multiple chisturi și locusuri hipoecogene, pot sugera caracterul malign al tumorii. Este de menționat faptul că în baza EUS nu poate fi apreciat dacă formațiunea este GIST, leiomiom sarcom sau altă tumoră mezenchimală, dar poate fi utilă pentru determinarea localizării specifice a ei [14, 15, 28].

Conform raportului Conferinței de Consens al Managementului GIST din 2004, pentru evaluarea GIST se recomandă tomografia computerizată (TC), rezonanța magnetică nucleară (RMN) și tomografia prin emisie de pozitroni (PET) [10, 15]. TC rămâne la moment investigația de elecție a pacienților cu masă abdominală în tumorile stromale, atât pentru diagnostic preoperator, cât și supraveghere postoperatorie în dinamică [10, 15]. Însă RMN și PET au indicațiile lor speciale: RMN este net superioară TC în diagnosticul preoperator al GIST rectale, iar PET este sensibilă în aprecierea răspunsului tumoral precoce la tratamentul cu imatinib pentru tumorile inițial considerate nerezecabile care sub influența imatinibului se micșorează în dimensiuni ca să fie luate apoi la tratament chirurgical, sau în cazul tumorilor care se suspectă de a fi metastatice [10, 15, 22, 28].

Angiografia efectuată pentru o hemoragie digestivă importantă poate decela o tumoră intestinală [14, 15].

Totuși, nici o metodă imagistică nu precizează natura tumorii, iată de ce, cea mai importantă etapă în diagnostic revine examenului histopatologic și imunohistochimic.

Histopatologie și imunohistochimie. Macroscopic (figura 1), majoritatea GIST sunt solitare, cu excepția pacienților cu neurofibromatoză tip I, la care se întâlnesc multiple tumori în intestinul subțire.



Figura 1. GIST multiple, localizată în intestinul subțire (observație proprie)

Provin mai mult din tunica musculară a peretelui gastrointestinal, mai rar din epiteliu. Au, de obicei, o creștere exofită, protruzivă, cu orientare în lumenul organului afectat sau cavitatea peritoneală, margini bine delimitate, acoperite cu pseudocapsulă. Tumorile de dimensiuni mici (<2cm) sunt acoperite cu o mucoasă intactă, iar cele mari (> 5cm) pot prezenta ulcerări superficiale, cu focare de

hemoragie și necroză, sunt foarte friabile și se pot rupe intraoperator. La circa 30% din bolnavi pot fi semne de invazie locală în momentul diagnosticării și mai mult de jumătate dintre bolnavi se adresează primar cu focare metastatice [14, 15, 28].

La examenul microscopic (figura 2), după celulele vizualizate, se disting câteva tipuri de GIST: tumori cu celule fuziforme (70% cazuri), epitelioid (20% cazuri) și forme mixte (10%) [9, 12, 13, 14, 15, 28].

Tumorile localizate în intestinul subțire pot să mimeze după aspectul macroscopic paragangliomul, carcinoidul, glomusul, liposarcomul mixoid, iar histologic să asocieze fibre skenoide stromale asemănătoare cu niște noduli din fibre de collagen globulare sau de formă mai alungită, integrate în structura tumorii care sunt PAS pozitive. Datele acestea sunt întâlnite la pacienții cu neurofibromatoză tip I [9, 10, 15].

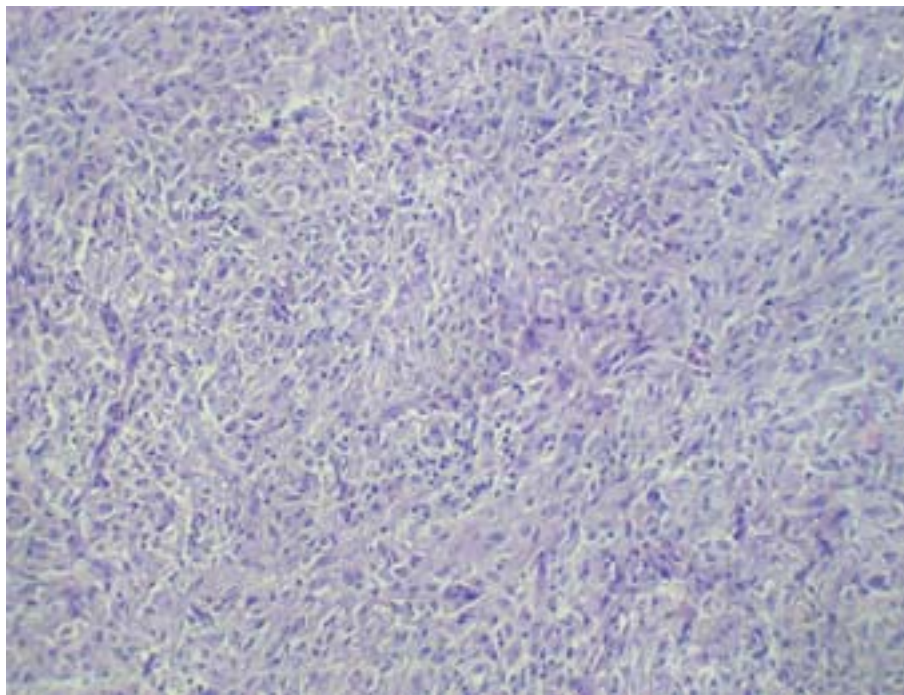


Figura 2. GIST, colorație hematoxină-eozină (observație proprie)

GIST cu celule fuziforme conțin celule uniforme eozinofilice, dispuse în fascicule scurte cu aspect sincițial, nuclei ovoizi. Se mai pot observa vacuole citoplasmice juxtannucleare, care sunt o particularitate a tumorilor stromale gastrice. Colagenul stromal este minimal, de aceea vasele apar microscopic foarte fragile și riscul de hemoragie stromală este foarte mare [9, 10, 15].

Pentru GIST epitelioid sunt caracteristice celule rotunde sau poligonale, cu citoplasma clară sau eozinofilică, nuclei rotunzi-oval. Unele tumori epitelioid au o structură bine diferențiată și se pot confunda cu neoplasmale epiteliale sau melanocitice [9, 12, 13, 14, 28].

Leziunile mixte pot avea o trecere bruscă de la tipul epitelial la cel fuziform sau o răspândire difuză a ambelor tipuri [9, 10, 15, 28].

Tumorile localizate în oment și mezenter, care nu conțin celule interstițiale Cajal sunt alcătuite din celule mezenchimale pluripotente predecesoare ale primelor.

La examenul imunohistochimic sunt relevante următoarele date: CD117 este pozitiv în peste 95% din cazuri din GIST. El nu poate fi privit ca unicul marker al lor, din cauza expresiei sale în alte tumori de tip limfomului anaplastic cu celule mari, fibromatozei, mastocitozei, sarcomului sinovial, rhabdomiosarcomului, angiosarcomului, gliomului, germinomului, sarcomului Ewing, dar nu se întâlnește în veritabilele tumori ale musculaturii netede sau ale țesutului nervos [2-5, 15]. Astfel, nu toate tumorile care exprimă KIT sunt GIST, acest antigen fiind util în diferențierea lor față de alte tumori mezenchimale [9, 12-15].

Recent a fost determinat alt marker al GIST – DOG1.1, care este pozitiv în toate tumorile stromale, chiar și în acele KIT-negative sau cu mutații ale PDGFR α [15]. Multe din GIST exprimă

și nestin (90%), CD34 (60-70%). Alți markeri imunohistochimici care se pot depista în GIST sunt: SMA (smooth muscle actin – 20-40%), h-caldesmon, CD44, vimentin, proteina S-100 (<5%), desmin (<2%) [10, 13-15]. Prezența antigenului CD34 este considerată un factor de pronostic nefavorabil, comparativ cu cea a CD44 [15].

Astfel, ținând cont de cele expuse, numai în ansamblu aspectele clinice, imagistice, morfologice, imunohistochimice pot favoriza diagnosticul pozitiv al GIST și tratamentul corespunzător.

Pronostic. GIST au un potențial înalt de malignizare și metastazare, căci circa 20-50% din pacienți se prezintă primar cu metastaze multiple în alte organe. Aceasta se referă în special la leziunile mici, care mult timp sunt asimptomatice și se descoperă accidental deja în forme avansate [14]. Pentru apariția simptomelor sunt necesare în mediu 4-6 luni, iar generalizarea procesului se produce în circa 2 ani. Durata medie de viață a pacienților cu metastaze multiple este de aproximativ 41 de săptămâni [14]. De aceea, din momentul definirii lor ca entitate nozologică, s-au expus multiple păreri referitor la criteriile precoce care ar putea indica malignizarea [9, 13-15]. Astfel, la Conferința de Consensus al Managementului GIST din 2001 (tabelul 1), s-a propus ca riscul malignizării să fie apreciat conform dimensiunilor maxime ale tumorii și indicelui mitotic [9].

Tumorile mai mari de 5cm și rata mitotică de peste 5/50 HPF (high-power fields – engl.) se pot maligniza mult mai frecvent, comparativ cu cele de dimensiuni mai mici. Totuși, dimensiunile nu sunt întotdeauna relevante, pentru că s-au întâlnit cazuri de malignizare și a tumorilor mici. Un alt factor propus pentru pronostic este indicele proliferativ ki-67, care în unele studii este mai veridic decât indicele mitotic [9, 13, 15, 37].

Există păreri în unele studii care sugerează că probabilitatea de malignizare depinde și de localizarea primară a tumorii. Spre exemplu, în stomac se pot dezvolta tumori cu caracter preponderent benign și evoluție favorabilă în dinamică, comparativ cu cele din intestinul subțire, care au aceleași dimensiuni și indice mitotic [13, 28]. Astfel, cu cât tumora este localizată mai distal în TGI, cu atât mai repede ea se poate maligniza, cauzele acestui fenomen nefiind cunoscute [28].

De asemenea, un factor important al dinamicii pozitive este posibilitatea efectuării rezecției complete a formelor localizate, cât și a celor cu invazie locală a organelor vecine, iar prezența metastazelor la distanță nu garantează acest fapt [9, 12-15, 28].

Rata recurențelor și riscul metastatic depind de stadiul tumorii: dacă probabilitatea malignizării a fost estimată ca mică sau medie, atunci riscul metastazelor este 0%, pe când în grupul cu potențial înalt, metastazele se pot dezvolta în 54-73% din cazuri [9, 14, 28].

Tabelul 1

Indicii de malignizare [9]		
Gradul de malignizare	Mărimea tumorii*	Nr. de mitoze
Foarte mic	<2cm	<5/50c.v
Mic	2-5cm	<5/50c.v
Mediu	>5cm	6-10/50c.v
Înalt	5-10cm	<5/50c.v
	>5cm;	<5/50c.v
	>10cm; Fiecare	Fiecare; >10 /50c.v

* Mărimea tumorii determinată de diametrul maxim al ei

Tratament. Tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale este complex: chirurgical și chimioterapic specific. Se optează pentru tratamentul chirurgical radical, mai ales pentru tumorile primare rezectabile, atât în mod laparoscopic, cât și laparotomic (tabelele 2, 3).

Decizia asupra intervenției se ia de către o echipă multidisciplinară (gastrolog, chirurg, oncolog, morfopatolog), în dependență de localizarea procesului neoplasic, extindere, prezența complicațiilor și a focarelor metastatice, stării pacientului. Dacă tumora este mai mică de 1 cm, fără semne de malignizare, localizată în stomac, iar starea bolnavului permite temporizarea intervenției până la examinarea completă, confirmarea histologică și imunohistochimică, atunci este posibilă supraveghe-

rea endoscopică în dinamică și la primele semne de creștere sau ulcerare, să fie înlăturată chirurgical [9, 14, 28, 31].

Tabelul 2

Tactica de tratament în tumorile primare [35]

Tactica	Scopuri și indicații
Laparotomie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rezecția macroscopică completă cu margini negative (R0) ➤ Pseudocapsulă intactă ➤ Explorare abdominală pentru metastaze peritoneale sau hepatice ➤ Rezecție lărgită sau <i>en bloc</i> dacă e necesar ➤ Limfadenectomia nu e rațională ➤ Rezecția extra-GIST ➤ Managementul marginilor pozitive microscopic de la caz la caz
Laparoscopie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Acceptabilă dacă e posibilă rezecția R0 ➤ Necesită folosirea colectorului protector pentru tumoare ➤ Aplicabilă pentru tumorile < 8cm ➤ Nu sunt date despre rezecția laparoscopică a GIST non-gastrice
Endoscopie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Utilă pentru supravegherea GIST < 1cm ➤ Rezecția endoscopică nu este indicată
Neo-adjuvant	Nu sunt date concludente
Terapia adjuvantă	Aplicabilă pentru tumorile > 3 cm individual

Scopul final al abordării chirurgicale a GIST este de a efectua rezecția macroscopică completă, cu pseudocapsula integră și margini microscopice negative [15, 28, 34, 35, 40].

Dacă tumora are dimensiuni mai mici de 8 cm și margini microscopice negative (cele localizate subseros, mai frecvent gastrice), este posibilă rezecția ei laparoscopic, cu un colector protector special pentru evitarea diseminării intraoperatorii [34, 35, 40]. Astfel, în câteva studii se raportează despre rezultatele tratamentului laparoscopic la peste 100 de pacienți cu GIST gastric, dimensiuni de 1,8-8,5 cm, la care evaluarea în dinamică pe o perioadă de 36-53 de luni nu a relevat recurențe ale maladiei [34, 35, 40].

Tabelul 3

Procedeele chirurgicale utilizate [39-41]

Localizare	Tumorile mai mici de 2 cm:	Tumorile mai mari de 2 cm:
ESOFAG	- Rezecție locală cu margini negative obligatorii	- Esofagectomie Ivor Lewis - Procedul Merendino
STOMAC	- Rezecție locală laparo-endoscopică	- Rezecție cuneiformă endoscopică - Laparotomie cu rezecție după caz
INTESTINUL SUBȚIRE - Duoden - Jejun - Ileon • Diverticulul Meckel	Rezecția cuneiformă, segmentară sau procedeul Whipple Rezecție segmentară	
INTESTINUL GROS - Colonul - Rectul	Rezecție segmentară fără limfadenectomie Rezecție abdomino-perineală sau exenterare pelvină	

Tumorile stromale de dimensiuni mari, complicate prin sindrom ocluziv, perforație, hemoragie au strictă indicație pentru laparotomie, ce permite explorarea cavității peritoneale pentru vizualizarea metastazelor în ficat, oment, cu eventuala alegere a tehnicii de rezecție segmentară, lărgită sau în

bloc, a tumorii. Limfadenectomia nu este necesară, fiind considerată inutilă. În relaparotomie, pentru pacienții la care s-a efectuat rezecția tumorii având margini microscopice pozitive, se poate decide tactica după caz [34-36].

La pacienții operați, până la implementarea preparatului Imatinib (Gleevec, STI571) în tratament, rata supraviețuirii pe o durată de 5 ani se estima la 42-54% [36]. S-a propus de a utiliza imatinibul în calitate de tratament adjuvant postoperator, pentru a reduce rata recurențelor, cât și neo-adjuvant, pentru a micșora dimensiunile tumorii primare și a face posibilă preservarea unei porțiuni mai mari din organul rezectat. La moment se efectuează cercetări randomizate în centrele de studiu al sarcomelor, pentru perioade îndelungate de timp, pe loturi speciale de pacienți cu GIST primare localizate, pentru aprecierea eficacității tratamentului adjuvant/neo-adjuvant cu Imatinib, ale căror rezultate încă nu sunt complet sistematizate [9, 10, 22, 23, 26]. Astfel, pacienților cu forme local avansate sau metastatice (1-2 focare), se recomandă inițial de administrat tratament conservator (400-800mg / zi), pentru a obține cel puțin o stabilizare a maladiei și apoi de efectuat intervenția chirurgicală radicală sau paliativă.

Deși la o parte din bolnavi apare rezistența la preparat pe fonul mutațiilor secundare în protooncogene, rezultatele precoce ale tratamentului adjuvant și neo-adjuvant la distanță sunt remarcabile [9, 10, 14, 15, 22]. Pentru pacienții la care se dezvoltă rezistența la Imatinib, se administrează Sunitinib, după indicații stricte.

Concluzii. Deoarece tumorile stromale gastrointestinale sunt foarte polimorfe ca localizare și tablou clinic, diagnosticul și tratamentul lor rămâne dificil fără o cooperare pluridisciplinară (gastrolog, chirurg, morfopatolog, oncolog). Diagnosticul precoce, tratamentul radical și evaluarea corectă a pacienților cu GIST mărește esențial durata vieții lor. Tratamentul ținut al tumorilor nerezecabile, metastatice cu Imatinib înregistrează succese remarcabile la distanță, chiar dacă apare rezistența la preparat.

Referințe bibliografice

1. Mazur M.T., Clark H.B. *Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis*. Am J Surg Pathol 1983; 7(6): 507-519.
2. Traweek S.T., Kandalaf P.L., Mehta P., Battifora H. *The human hematopoietic progenitor cell antigen (CD34) in vascular neoplasia*. Am J Clin Pathol. 1991; 96(1): 25-31.
3. van de Rijn M., Hendrickson M.R., Rouse R.V. *CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors*. Hum Pathol. 1994; 25(8): 766-71.
4. Monihan J.M., Carr N.J., Sobin L.H. *CD34 immunoexpression in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses*. Histopathology. 1994; 25(5): 469-73.
5. Miettinen M., Viirolainen M., Maatrit-Sarlomo-Rikala. *Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas*. Am J Surg Pathol. 1995; 19(2): 207-16.
6. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., Kawano K., Hanada M., Kurata A., Takeda M., Muhammad Tunio G., Matsuzawa Y., Kanakura Y., Shinomura Y., Kitamura Y. *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors*. Science. 1998; 23; 279(5350): 577-80.
7. Hirota S., Ohashi A., Nishida T., Isozaki K., Kinoshita K., Shinomura Y., Kitamura Y. *Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors*. Gastroenterology. 2003; 125(3): 660-7.
8. Cajal S.R. *Sur les ganglions et plexus nerveux de l'intestin*. CR Soc Biol (Paris) 1983; 45: 217-23.
9. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B.J., Miettinen M., O'Leary T.J., Remotti H., Rubin B.P., Shmookler B., Sobin L.H., Weiss S.W. *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach*. Hum Pathol. 2002; 33(5): 459-65.
10. Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P., Choi H., Debiec-Richter M., Dei Tos A.P., Emile J.F., Gronchi A., Hogendoorn P.C., Joensuu H., Le Cesne A., McClure J., Maurel J., Nupponen N., Ray-Coquard I., Reichardt P., Sciot R., Stroobants S., van Glabbeke M., van Oosterom A., Demetri GD. *GIST consensus meeting panels. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO*. Ann Oncol. 2004; 16(4): 566-78.
11. Negreanu L.M., Assor P., Mateescu B., Cirstoiu C. *Interstitial cells of Cajal in the gut--a gastroenterologist's point of view*. World J Gastroenterol. 2008; 14(41): 6285-8.

12. Hirota S., Isozaki K. *Pathology of gastrointestinal stromal tumors*. Pathol Int. 2006; 56(1): 1-9.
13. Shinomura Y., Kinoshita K., Tsutsui S., Hirota S. *Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors*. J Gastroenterol. 2005; 40(8): 775-80.
14. Cichoz-Lach H., Kasztelan-Szczerbińska B., Słomka M. *Gastrointestinal stromal tumors: epi-demiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment*. Pol Arch Med Wewn. 2008; 118(4): 216-21.
15. Popescu I., Andrei S. *Gastrointestinal stromal tumors*. Chirurgia, București. 2008; 103(2): 155-70.
16. Carney J.A. *The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five-year review*. Medicine (Baltimore). 1983; 62(3): 159-69.
17. Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C. *Biology of gastrointestinal stromal tumors*. J Clin Oncol. 2004; 22(18): 3813-25.
18. Zöller M.E., Rembeck B., Odén A., Samuelsson M., Angervall L. *Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population*. Cancer. 1997; 79 (11): 2125-31.
19. Takazawa Y., Sakurai S., Sakuma Y., Ikeda T., Yamaguchi J., Hashizume Y., Yokoyama S., Motegi A., Fukayama M. *Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease)*. Am J Surg Pathol. 2005; 29(6): 755-63.
20. Beltran M.A., Cruces K.S., Barria C., Verdugo G. *Multiple gastrointestinal stromal tumors of the ileum and neurofibromatosis type I*. J Gastrointest Surg. 2006; 10(2): 297-301.
21. Crosby J.A., Catton C.N., Davis A., Couture J., O'Sullivan B., Kandel R., Swallow C.J. *Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database*. Ann Surg Oncol. 2001; 8(1): 50-9.
22. Dei Tos A.P. *The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution*. Virchows Arch. 2003; 442(5): 421-8.
23. Kitamura Y. *Gastrointestinal stromal tumors: past, present, and future*. J Gastroenterol. 2008; 43(7): 499-508.
24. Johnston A.T., Khan A.L., Bleakney R., Keenan R.A. *Stromal tumour within a Meckel's diverticulum: CT and ultrasound findings*. Br J Radiol. 2001; 74(888): 1142-4.
25. Bărbulescu M., Burcoş T., Ungureanu C.D., Popa I. *Tumora stromală de diverticul Meckel - cauză rară de hemoragie digestivă și problemă de diagnostic*. Chirurgia (București). 2005; 100 (1): 69-73.
26. Siehl J., Thiel E. *C-kit, GIST, and imatinib*. Recent Results Cancer Res. 2007; 176: 145-51.
27. Gold J.S., Dematteo R.P. *Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model*. Ann Surg. 2006; 244(2): 176-84.
28. Gupta P., Tewari M., Shukla H.S. *Gastrointestinal stromal tumor*. Surg Oncol. 2008; 17(2): 129-38.
29. Lucchetta M.C., Liberati G., Petraccia L., Campanella J., Grassi M. *Gastrointestinal stromal tumors: a seldom diagnosed cause of severe anemia*. Dig Dis Sci. 2005; 50(5): 815-9.
30. Hongwei Lin, Yongfu Shao, Dongkui Xu, Dongbing Zhao, Haizeng Zhang and Tiecheng Wu. *Gastrointestinal stromal tumors in the rectum*. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2005; 2(6): 881-887.
31. D'Amato G., Steinert D.M., McAuliffe J.C., Trent J.C. *Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Control. 2005; 12(1): 44-56.
32. Hughes B., Yip D., Goldstein D., Waring P., Beshay V., Chong G. *Cerebral relapse of metastatic gastrointestinal stromal tumor during treatment with imatinib mesylate: case report*. BMC Cancer. 2004; 9; 4:74.
33. Novitsky Y.W., Kercher K.W., Sing R.F., Heniford B.T. *Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors*. Ann Surg. 2006; 243(6): 738-45.
34. Otani Y., Furukawa T., Yoshida M., Saikawa Y., Wada N., Ueda M., Kubota T., Mukai M., Kameyama K., Sugino Y., Kumai K., Kitajima M. *Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases*. Surgery. 2006; 139(4): 484-92.
35. Chandrajit P. Raut, Stanley W. Ashley. *How I Do It: Surgical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors*. J Gastr. Surg. 2008; 12(9): 1592-1599.
36. Lim Y.J., Son H.J., Lee J.S., Byun Y.H., Suh H.J., Rhee P.L., Kim J.J., Rhee J.C. *Clinical course of subepithelial lesions detected on upper gastrointestinal endoscopy*. World J Gastroenterol. 2010; 16(4): 439-44.
37. Aoyagi K., Kouhiji K., Yano S., Miyagi M., Imaizumi T., Takeda J., Shirouzu K. *Malignant potential of gastrointestinal stromal tumor of the stomach*. Int Surg. 2009; 94(1): 1-9.
38. Kim G.H., Park do Y., Kim S., Kim D.H., Kim D.H., Choi C.W., Heo J., Song GA. *Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS?* World J Gastroenterol. 2009; 15(27): 3376-81.

39. Blum M.G., Bilimoria K.Y., Wayne J.D., de Hoyos A.L., Talamonti M.S., Adley B. *Surgical considerations for the management and resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors*. Ann Thorac Surg 2007; 84: 1717-1723.
40. Gervaz P., Huber O., Morel P. *Review Surgical management of gastrointestinal stromal tumours*. Br J Surg. 2009; 96: 567-578.
41. Demetri G.D., Benjamin R.S., Blanke C.D., Blay J.Y., Casali P., Choi H. et al. *NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines*. J Natl Compr Canc Netw 2007; 5(Suppl 2): S1-S29.

Rezumat

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) reprezintă cele mai frecvente neoplasme de origine mezenchimală ale tractului digestiv (80%), cu localizare diversă și un potențial înalt de malignizare și metastazare. Substratul morfologic este constituit din celulele interstițiale Cajal, considerate pacemakeri primari ai motilității digestive. Articolul prezentat relevă datele actuale din literatură privitor la epidemiologia, patogenia, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul contemporan al acestor tumori.

Summary

Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) are the most common mesenchymal neoplasias of gastrointestinal tract (80%), with different locations and high-risk potential for malignancy and metastasis. They originate from interstitial cells of Cajal (ICC), that represent kit-dependent pacemakers of gastrointestinal movement. This article includes the epidemiology, pathology, clinical features, diagnosis and actually accepted GIST's treatment all over the world.

COMPLICAȚIILE LAPAROTOMIEI NON-TERAPEUTICE PENTRU TRAUMATISME ABDOMINALE DESCHISE

Gheorghe Ghidirim, acad., dr. hab. în medicină, prof. univ.,
Gheorghe Rojnovanu, dr. hab. în medicină, conf. univ., **St. Țîntari**, doctorand
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”

Introducere. Explorarea laparotomică a plăgilor abdominale penetrante a fost propusă după primul război mondial pentru a deveni în perioada postbelică un standard în abordarea acestor traumatisme [1]. Deși această tactică determină o rată de intervenții non-terapeutice ce variază în limitele a 14-62% [1, 2, 16-22, 35-40], și în prezent este practică în multe centre de chirurgie a traumei. Unii autori acceptă această abordare doar în situații excepționale, cum ar fi traumatismele în masă. Însă chiar și în aceste cazuri, după cum demonstrează experiența medicală a actelor teroriste din Londra (2005) și Madrid (2004), abordarea laparotomică a traumatismelor abdominale deschise prin explozie determină rate exagerat de mari de laparotomii negative – de 100% și 42,9%, respectiv [3]. Adepții tacticii apelează la două argumente majore: primul – laparotomia permite prompt să fie depistate și soluționate toate leziunile intraabdominale; și al doilea – inofensivitatea laparotomiei în absența leziunilor intraabdominale. Prima afirmație este dificil de contrazis. În schimb al doilea argument, după cum arată practica, nu rezistă criticii. Actul chirurgical, prin specificul său, combină în sine potențialul tuturor genurilor de complicații medicale, precum ar fi: cele determinate de intervenția chirurgicală propriu-zisă, determinate de suportul anestezic, necesitatea în spitalizare de durată prelungită etc. În prezent, când sistemul medical este axat pe calitatea serviciilor, tot mai multe publicații dedicate complicațiilor actului medical apar în literatura de specialitate. Rapoartele privind complicațiile laparotomiilor non-terapeutice în traumatismele deschise sunt scunde. Aceste surse frecvent diferă considerabil atât prin metodologia de abordare a problemei, cât și prin rezultatele prezentate. Ne-am propus drept scop aprecierea riscurilor comportate de traumatizări cu plăgi abdominale care au suportat laparotomie non-terapeutică, precum și structura și cuantificarea incidenței complicațiilor postoperatorii dependente de actul medical.